

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 237/04, 401/12, 403/12, 417/12, 413/12, 405/12, A61K 31/50</b></p>	<b>A1</b>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/06704</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. Februar 1998 (19.02.98)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 45%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP97/04191</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 1. August 1997 (01.08.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 32 549.8      13. August 1996 (13.08.96)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>ROCHUS, Jonas [DE/DE]; Stormstrasse 7, D-64291 Darmstadt (DE). BEIER, Norbert [DE/DE]; Georgenhäuser Strasse 19, D-64354 Reinheim (DE). KLUXEN, Franz-Werner [DE/DE]; Bessunger Strasse 3, D-64285 Darmstadt (DE). WOLF, Michael [DE/DE]; Nussbaumallee 59, D-64297 Darmstadt (DE).</b></p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</b></p> </td> <td style="width: 55%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP97/04191</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 1. August 1997 (01.08.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 32 549.8      13. August 1996 (13.08.96)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>ROCHUS, Jonas [DE/DE]; Stormstrasse 7, D-64291 Darmstadt (DE). BEIER, Norbert [DE/DE]; Georgenhäuser Strasse 19, D-64354 Reinheim (DE). KLUXEN, Franz-Werner [DE/DE]; Bessunger Strasse 3, D-64285 Darmstadt (DE). WOLF, Michael [DE/DE]; Nussbaumallee 59, D-64297 Darmstadt (DE).</b></p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</b></p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP97/04191</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 1. August 1997 (01.08.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 32 549.8      13. August 1996 (13.08.96)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>ROCHUS, Jonas [DE/DE]; Stormstrasse 7, D-64291 Darmstadt (DE). BEIER, Norbert [DE/DE]; Georgenhäuser Strasse 19, D-64354 Reinheim (DE). KLUXEN, Franz-Werner [DE/DE]; Bessunger Strasse 3, D-64285 Darmstadt (DE). WOLF, Michael [DE/DE]; Nussbaumallee 59, D-64297 Darmstadt (DE).</b></p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</b></p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>			
<p>(54) Title: <b>ARYLALKANOYL PYRIDAZINES</b></p> <p>(54) Bezeichnung: <b>ARYLALKANOYLPYRIDAZINE</b></p> <p>(57) Abstract</p> <div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="flex: 1; padding-right: 20px;"> <p>Arylalkanoyl pyridazine derivatives of formula (I) as well as their physiologically harmless salts, wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q and B have the meanings indicated in claim 1, present a phosphodiesterase IV inhibition and can be employed to treat inflammatory processes such as allergies, asthma and autoimmune disorders.</p> </div> <div style="flex: 2; text-align: center;"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div> </div> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Arylalkanoylpyridazinderivate der Formel (I) sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zeigen eine Phosphodiesterase IV-Hemmung und können zur Behandlung entzündlicher Prozesse sowie von Allergien, Asthma und Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden.</p>				

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

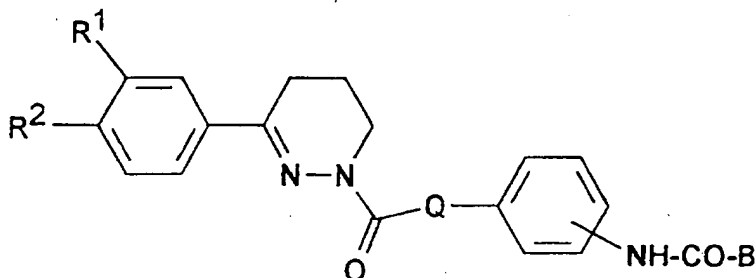
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NZ	Neuseeland	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	PL	Polen	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	PT	Portugal	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	RO	Rumänien	ZW	Zimbabwe
CJ	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	RU	Russische Föderation		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	SD	Sudan		
CN	China	KZ	Kasachstan	SE	Schweden		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	SG	Singapur		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein				
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka				
DK	Dänemark	LR	Liberia				
EE	Estland						

## Arylalkanoylpyridazin

Die Erfindung betrifft Arylalkanoylpyridazinderivate der Formel I

5



10

worin

- 15 B A, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NAA' oder einen ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A und/oder OA substituiert sein kann,
- Q fehlt oder Alkylen mit 1-6 C-Atomen,
- 20 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander -OH, OR<sup>5</sup>, -S-R<sup>5</sup>, -SO-R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, Hal, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>5</sup> oder -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,
- R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch -O-CH<sub>2</sub>-O-,
- 25 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils unabhängig voneinander A, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Methylencycloalkyl mit 4-8 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,
- 30 A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, das durch 1 bis 5 F- und/oder Cl-Atome substituiert sein kann und
- Hal F, Cl, Br oder I
- 35 bedeuten,

- 2 -

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

1-Benzoyl-tetrahydropyridazine als Progesteron-Rezeptorliganden sind z.B. in J. Med.Chem. 38, 4878 (1995) beschrieben.

5

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

15

Insbesondere zeigen sie eine Phosphodiesterase IV-Hemmung und können zur Behandlung von asthmatischen Erkrankungen eingesetzt werden. Die antiasthmatische Wirkung kann z. B. nach der Methode von T. Olsson, Acta allergologica 26, 438-447 (1971), bestimmt werden.

20

Die Verbindungen zeigen außerdem eine hemmende Wirkung auf die Bildung von TNF (Tumor Nekrose Faktor) und eignen sich daher zur Behandlung von allergischen und entzündlichen Krankheiten, Autoimmunkrankheiten und Transplantatabstoßungsreaktionen. Sie können ferner zur Behandlung von Gedächtnisstörungen eingesetzt werden.

25

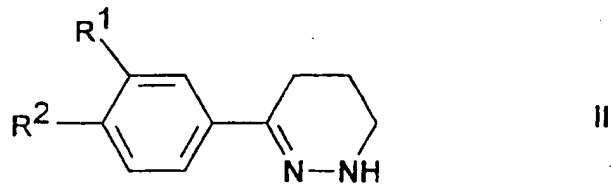
Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

30

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

35

- 3 -



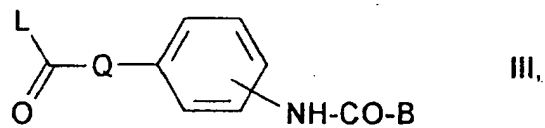
5

worin

$R^1$  und  $R^2$  die angegebenen Bedeutungen haben,

10

mit einer Verbindung der Formel III



15

worin

B und Q die angegebenen Bedeutungen haben, und  
 L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte  
 OH-Gruppe bedeutet,

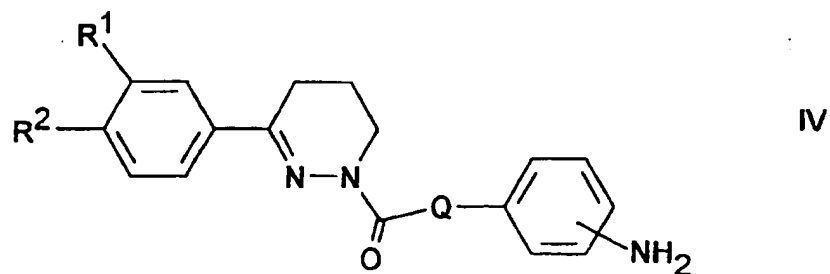
20

umsetzt,

25

oder

daß man eine Verbindung der Formel IV



30

35

worin

$R^1$ ,  $R^2$  und  $Q$  die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel  $V$

5 B-CO-L V

worin

10 B die angegebene Bedeutung hat, und  
L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet.

umsetzt.

15 und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

20 Vor- und nachstehend haben die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ , B, Q und L die bei den Formeln I, II, III, IV und V angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

A und A' bedeutet vorzugsweise Alkyl, weiter bevorzugt durch 1 bis 5 Fluor- und/oder Chloratome substituiertes Alkyl.

**25** In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, neo-Pentyl oder Isopentyl.

**30** Cycloalkyl hat vorzugsweise 3-7 C-Atome und steht bevorzugt für Cyclopropyl und Cyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Cyclopentyl oder Cyclohexyl, ferner auch für Cycl heptyl.

35 Methylencycloalkyl hat vorzugsweise 4-8 C-Atome und steht bevorzugt für Methylencyclopropyl und Methyl ncyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Me-



- 5 -

thylencyclopentyl und Methylencyclohexyl, ferner auch für Methylen-cycloheptyl.

5 Alkenyl steht vorzugsweise für Vinyl, 1- oder 2-Propenyl, 1-Butenyl, Isobutenyl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist 1-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 1-Hexenyl.

10 Alkylen ist vorzugsweise unverzweigt und bedeutet bevorzugt Methylen oder Ethylen, ferner bevorzugt Propylen oder Butylen.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

15 Die Reste  $R^1$  und  $R^2$  können gleich oder verschieden sein und stehen in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise unabhängig voneinander Hydroxy, -S-CH<sub>3</sub>, -SO-CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br oder I oder zusammen Methylendioxy. Besonders bevorzugt stehen sie aber jeweils für Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Cyclopentoxy, oder aber für Fluor-, Difluor-, Trifluormethoxy, 1-Fluor-, 2-Fluor-, 1,2-Difluor-, 2,2-Difluor-, 1,2,2-Trifluor- oder 2,2,2-Trifluorethoxy.

20 Der Rest B ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5- 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothieryl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl.

35

Der Rest B bedeutet vorzugsweise weiterhin Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, N-Methylamino, N,N-Dimethylamino, N-Ethylamino oder N,N-Diethylamino.

5 Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

10 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Id ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I  
15 I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander OA,  
Q fehlt und  
20 B Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Imidazolyl oder Isoxazolyl

bedeuten;

in Ib R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander OA,  
Q Methylen und  
25 B Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Imidazolyl oder Isoxazolyl

bedeuten;

in Ic R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen -O-CH<sub>2</sub>-O-,  
30 Q fehlt und  
B Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Imidazolyl oder Isoxazolyl

bedeuten;

35 in Id R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander OA,  
Q fehlt und

B                      A oder OA  
bedeuten.

5        Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer  
Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden her-  
gestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-  
Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stutt-  
10        gart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die  
genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man  
auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Ge-  
brauch machen.

15        In den Verbindungen der Formeln II und IV haben  $R^1$ ,  $R^2$  und Q die ange-  
gebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Be-  
deutungen.

20        In den Verbindungen der Formeln III und IV steht Q vorzugsweise für Me-  
thylen oder Ethylen, ferner bevorzugt für Propylen oder Butylen.

B hat in den Verbindungen der Formeln III und V die angegebenen bevor-  
zugten Bedeutungen, während L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige ve-  
resterte OH-Gruppe bedeutet.

25        Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese  
vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methyl-  
sulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl-  
oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

30        Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden,  
so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort  
weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.  
Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

35

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

- 5 Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

- 10 Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

- 15 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-
- 20 methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie
- 25 Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

- Verbindungen der Formel I können weiterhin erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.
- 30 Die Ausgangsverbindungen der Formeln IV und V sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.
- So ist z.B. die Herstellung von 1-Benzoyl-tetrahydropyridazin in J. Med. Chem. 38, 4878 (1995) beschrieben.

In den Verbindungen der Formel V bedeutet der Rest -CO-L eine voraktivierte Carbonsäure, vorzugsweise ein Carbonsäurehalogenid.

5 Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V erfolgt unter den gleichen Bedingungen, betreffend die Reaktionszeit, Temperatur und Lösungsmittel, wie dies für die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III beschrieben ist.

10 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.  
15 Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B.  
20 Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

30 Andererseits können, falls gewünscht, die freien Basen der Formel I aus ihren Salzen mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in Freiheit gesetzt werden.

35 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Her-

- 10 -

5 stellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Phosphodiesterase IV-Hemmer.

10 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

15 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. 20 Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, 30 Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

35 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des cAMP(cyclo-Adenosin-monophosphat)-Spiegels zu Entzündungen

dungshemmung oder -verhinderung und Muskelentspannung führt, eingesetzt werden. Besondere Verwendung können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von Allergien, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten und Autoimmunerkrankungen finden.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

**15**    **Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M<sup>+</sup>**  
               **FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)<sup>+</sup>**

### Beispiel 1

20 Eine Suspension von 4,70 g 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-  
pyridazin ("A") in 150 ml THF wird mit 2,24 g Kalium-tert.-butylat versetzt  
und 30 Minuten gerührt. Man gibt 7,3 g 4-Nicotinoylaminobenzoylchlorid  
dazu und rührt 10 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Lösungsmittel  
wird entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 1-(4-Nicotinoyl-  
25 amino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, Hy-  
drochlorid, F. 239° (Zersetzung).

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

30 mit 4-Isonicotinoylamino-benzoylchlorid:  
1-(4-Isonicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, Hydrochlorid, F. 247° (Zersetzung).

35

Beispiel 2

5 Eine Lösung von 2,0 g 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 197° [erhältlich durch katalytische Hydrie-  
rung von 1-(4-Nitrobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-  
pyridazin, F. 203°, in 150 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 3,5 g Ra-  
ney-Nickel bei Raumtemperatur] und 1,6 ml Pyridin in 150 ml Acetonitril  
10 wird mit 1,2 g Nicotinoylchlorid-Hydrochlorid versetzt und zwei Stunden  
nachgerührt. Man entfernt das Lösungsmittel und arbeitet wie üblich auf.  
Nach Umkristallisation erhält man 1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-  
dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, Hydrochlorid, F. 239°  
(Zersetzung).

15 Analog erhält man durch Umsetzung der nachstehenden "Aminderivate"

1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-  
pyridazin, F. 168°;

20 1-(2-Aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-  
pyridazin,

1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetra-  
hydro-pyridazin, F. 154°;

25 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetra-  
hydro-pyridazin,

30 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-  
tetrahydro-pyridazin, F. 168°;

1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-  
tetrahydro-pyridazin,

35 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-  
pyridazin



1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

5 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

mit Nicotinoylchlorid die nachstehenden Verbindungen

10 1-(3-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, Hydrochlorid, 159° (Zersetzung);

1-(2-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

15 1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

20 1-(3-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, Hydrochlorid, 235°;

1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, Hydrochlorid, F. 224° (Zersetzung);

25 1-(3-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

30 1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

35 1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin.

Analog erhält man durch Umsetzung der oben aufgeführten "Amin-  
derivate" mit Isonicotinoylchlorid die nachstehenden Verbindungen

- 5            1-(4-Isonicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-  
              tetrahydro-pyridazin, F. 247° (Zersetzung);
- 1-(3-Isonicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-  
              tetrahydro-pyridazin, Hydrochlorid, 175° (Zersetzung);
- 10           1-(2-Isonicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-  
              tetrahydro-pyridazin,
- 1-(4-Isonicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-  
15           1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, Hydrochlorid, F. 266°;
- 1-(3-Isonicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-  
              1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 20           1-(4-Isonicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxy-  
              phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, Hydrochlorid, F. 244°  
              (Zersetzung);
- 1-(3-Isonicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxy-  
25           phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(4-Isonicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-  
              1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 30           1-(4-Isonicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonyl-  
              phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(4-Isonicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxy-  
              phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin.
- 35

Analog erhält man durch Umsetzung der oben aufgeführten "Amin-  
derivate" mit Picolinsäurechlorid die nachstehenden Verbindungen

- 5            1-(4-Picolinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-  
tetrahydro-pyridazin,
- 1-(3-Picolinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-  
tetrahydro-pyridazin,
- 10           1-(2-Picolinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-  
tetrahydro-pyridazin,
- 1-(4-Picolinoylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-  
15 tetrahydro-pyridazin,
- 1-(3-Picolinoylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-  
tetrahydro-pyridazin,
- 20           1-(4-Picolinoylamino-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxy-  
phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(3-Picolinoylamino-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxy-  
phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 25           1-(4-Picolinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,4,5,6-  
tetrahydro-pyridazin,
- 1-(4-Picolinoylamino-benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylphenyl)-  
30 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(4-Picolinoylamino-benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxy-  
phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin.

- 35           Analog erhält man durch Umsetzung der oben aufgeführt n "Amin-  
derivate" mit Furan-2-carbonsäurechlorid die nachstehenden Verbindun-  
gen

- 16 -

- 1-(4-(Furan-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 5 1-(3-(Furan-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(2-(Furan-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 10 1-(4-(Furan-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-  
methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(3-(Furan-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-  
15 methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(4-(Furan-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-  
methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 20 1-(3-(Furan-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-  
methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(4-(Furan-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 25 1-(4-(Furan-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-methoxy-4-  
methylsulfonylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(4-(Furan-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-  
30 methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin.

Analog erhält man durch Umsetzung der oben aufgeführten "Amin-  
derivate" mit Thiophen-2-carbonsäurechlorid die nachstehenden Verbindungen

35

- 1-(4-(Thiophen-2-carboxylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 5 1-(3-(Thiophen-2-carboxylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 10 1-(2-(Thiophen-2-carboxylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 15 1-(4-(Thiophen-2-carboxylamino)-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-  
phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(3-(Thiophen-2-carboxylamino)-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-  
methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 20 1-(4-(Thiophen-2-carboxylamino)-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-  
methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(3-(Thiophen-2-carboxylamino)-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-  
methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 25 1-(4-(Thiophen-2-carboxylamino)-benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxy-  
phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(4-(Thiophen-2-carboxylamino)-benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methyl-  
sulfonylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 30 1-(4-(Thiophen-2-carboxylamino)-benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-  
methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin.
- Analog erhält man durch Umsetzung der oben aufgeführten "Amin-  
derivate" mit Pyrazin-2-carbonsäurechlorid die nachstehenden Verbindun-  
gen
- 35 1-(4-(Pyrazin-2-carboxylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 213°;

1-(3-(Pyrazin-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 204°;

5 1-(2-(Pyrazin-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-(Pyrazin-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-  
phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 186°;

10 1-(3-(Pyrazin-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-  
phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

15 1-(4-(Pyrazin-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-  
methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(3-(Pyrazin-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-  
methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

20 1-(4-(Pyrazin-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxy-  
phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-(Pyrazin-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-methoxy-4-  
methylsulfonylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

25 1-(4-(Pyrazin-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-  
methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin.

30 Analog erhält man durch Umsetzung der oben aufgeführten "Amin-  
derivate" mit Imidazol-4-carbonsäurechlorid die nachstehenden Verbin-  
dungen

1-(4-(Imidazol-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

35

1-(3-(Imidazol-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

5

1-(2-(Imidazol-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-(Imidazol-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-  
methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

10

1-(3-(Imidazol-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-  
methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-(Imidazol-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-  
methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

15

1-(3-(Imidazol-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-  
methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

20

1-(4-(Imidazol-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxy-  
phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-(Imidazol-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methyl-  
sulfonylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

25

1-(4-(Imidazol-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-  
methoxyphenyl).

30

Analog erhält man durch Umsetzung der oben aufgeführten "Amin-  
derivate" mit 2,4-Dimethyl-thiazol-5-carbonsäurechlorid die nach-  
stehenden Verbindungen

1-(4-(2,4-Dimethyl-thiazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-  
dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

35

1-(3-(2,4-Dimethyl-thiazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-  
dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(2-(2,4-Dimethyl-thiazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

5 1-(4-(2,4-Dimethyl-thiazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(3-(2,4-Dimethyl-thiazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

10 1-(4-(2,4-Dimethyl-thiazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

15 1-(3-(2,4-Dimethyl-thiazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-(2,4-Dimethyl-thiazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

20 1-(4-(2,4-Dimethyl-thiazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-(2,4-Dimethyl-thiazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl).

25

Analog erhält man durch Umsetzung der oben aufgeführten "Amin-derivate" mit Isoxazol-5-carbonsäurechlorid die nachstehenden Verbindungen

30 1-(4-(Isoxazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(3-(Isoxazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

35



- 1-(2-(Isoxazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 5 1-(4-(Isoxazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-  
methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(3-(Isoxazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-  
methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 10 1-(4-(Isoxazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-  
methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(3-(Isoxazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-  
methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 15 1-(4-(Isoxazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxy-  
phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(4-(Isoxazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methyl-  
sulfonylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 20 1-(4-(Isoxazol-5-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-  
methoxyphenyl).
- 25 Analog erhält man durch Umsetzung der oben aufgeführten "Amin-  
derivate" mit Pyrimidin-2-carbonsäurechlorid die nachstehenden Verbin-  
dungen
- 30 1-(4-(Pyrimidin-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(3-(Pyrimidin-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 35 1-(2-(Pyrimidin-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

- 1-(4-(Pyrimidin-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 5 1-(3-(Pyrimidin-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(4-(Pyrimidin-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 10 1-(3-(Pyrimidin-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(4-(Pyrimidin-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 15 1-(4-(Pyrimidin-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 20 1-(4-(Pyrimidin-2-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl).
- 25 Analog erhält man durch Umsetzung der oben aufgeführten "Amin-derivate" mit Pyrimidin-4-carbonsäurechlorid die nachstehenden Verbindungen
- 1-(4-(Pyrimidin-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 196°;
- 30 1-(3-(Pyrimidin-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(2-(Pyrimidin-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 35

1-(4-(Pyrimidin-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

5 1-(3-(Pyrimidin-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-(Pyrimidin-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

10 1-(3-(Pyrimidin-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

15 1-(4-(Pyrimidin-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-(Pyrimidin-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methyl-sulfonylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

20 1-(4-(Pyrimidin-4-carbonylamino)-benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl).

Analog erhält man durch Umsetzung von

25 1-(4-Aminobenzylcarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(3-Aminobenzylcarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

30 1-(2-Aminobenzylcarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

35 1-(4-Aminobenzylcarbonyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(3-Aminobenzylcarbonyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

5 1-(4-Aminobenzylcarbonyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(3-Aminobenzylcarbonyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

10 1-(4-Aminobenzylcarbonyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

15 1-(4-Aminobenzylcarbonyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-Aminobenzylcarbonyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

mit Nicotinoylchlorid die nachstehenden Verbindungen

20 1-(4-Nicotinoylamino-benzylcarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, Hydrochlorid, F. 225°;

25 1-(3-Nicotinoylamino-benzylcarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(2-Nicotinoylamino-benzylcarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

30 1-(4-Nicotinoylamino-benzylcarbonyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

35 1-(3-Nicotinoylamino-benzylcarbonyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

- 25 -

1-(4-Nicotinoylamino-benzylcarbonyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

5 1-(3-Nicotinoylamino-benzylcarbonyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-Nicotinoylamino-benzylcarbonyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

10 1-(4-Nicotinoylamino-benzylcarbonyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

15 1-(4-Nicotinoylamino-benzylcarbonyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin.

Analog erhält man durch Umsetzung von 1-(4-Aminobenzylcarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin

mit Isonicotinoylchlorid

20 1-(4-Isonicotinoylamino-benzylcarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, Hydrochlorid, F. 209°

und mit Chlorameisensäureethylester

25 1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzylcarbonyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 143°.

### Beispiel 3

30 Eine Lösung von 2,0 g 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 197° und 0,8 ml Pyridin in 160 ml Dichlormethan wird mit 0,6 ml Chlorameisensäureethylester ("B") versetzt und zwei Stunden nachgerührt. Man entfernt das Lösungsmittel und arbeitet wie üblich auf. Nach Umkristallisation aus Isopropanol/Petrolether erhält man 2,2 g 1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
35 1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 165°.

Analog erhält man durch Umsetzung der nachstehenden "Aminderivate"

- 5 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(2-Aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 10 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 15 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(3-Aminobenzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 20 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 25 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 30 mit "B"
- 1-(3-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 181°;
- 35 1-(2-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

- 27 -

1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 147°;

5 1-(3-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxy-  
phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 166°;

10 1-(3-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxy-  
phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

15 1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonyl-  
phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

20 1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-  
methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin.

Analog erhält man mit den oben aufgeführten "Aminderivaten" und Chlor-  
ameisensäuremethylester die nachstehenden Verbindungen

25 1-(4-Methoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 226;

30 1-(3-Methoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

1-(2-Methoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

35 1-(4-Methoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

- 28 -

- 1-(3-Methoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 5 1-(4-Methoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(3-Methoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 10 1-(4-Methoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(4-Methoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 15 1-(4-Methoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin.
- 20 Analog erhält man mit den oben aufgeführten "Aminderivaten" und Acetylchlorid die nachstehenden Verbindungen
- 1-(4-Acetamido-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin, F. 230°;
- 25 1-(3-Acetamido-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 1-(2-Acetamido-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 30 1-(4-Acetamido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,
- 35 1-(3-Acetamido-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,



1-(4-Acetamido-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

5 1-(3-Acetamido-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

10 1-(4-Acetamido-benzoyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,4,5,6-  
tetrahydro-pyridazin,

1-(4-Acetamido-benzoyl)-3-(3-methoxy-4-methylsulfonylphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin,

15 1-(4-Acetamido-benzoyl)-3-(3-trifluormethoxy-4-methoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin.

#### Beispiel 4

20 Eine Lösung aus 2,0 g 1-(4-Aminobenzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin und 0,8 ml N-Ethylisocyanat in 160 ml  
Dichlormethan wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man ent-  
fernt das Lösungsmittel und arbeitet wie üblich auf. Nach Umkristallisation  
aus Isopropanol/Petrolether erhält man 2,1 g 1-(4-Ethylureido-benzoyl)-3-  
25 (3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

#### **Beispiel A: Injektionsgläser**

30 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatrium-  
hydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salz-  
säure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt,  
unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes In-  
35 jektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

**Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit  
100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkal-  
5 ten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

**Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  
10  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkonium-  
chlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein,  
füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in  
Form von Augentropfen verwendet werden.

**15 Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline  
unter aseptischen Bedingungen.

**20 Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kar-  
toffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher  
Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff  
25 enthält.

**Beispiel F: Dragees**

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher  
30 Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant  
und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel G: Kapseln**

35 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-  
kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

**Beispiel H: Ampullen**

5 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

**Beispiel I: Inhalations-Spray**

10

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

15

20

25

30

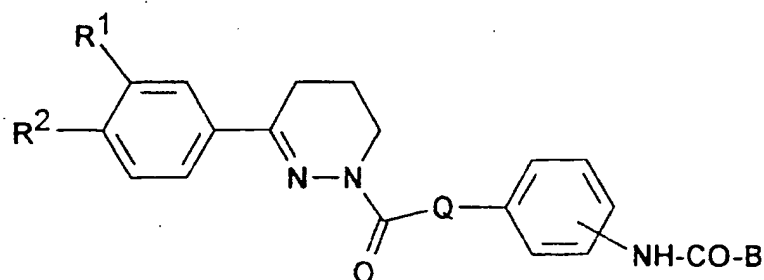
35

# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I

5

10



worin

15

B            A, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NAA' oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A und/oder OA substituiert sein kann,

20

Q            fehlt oder Alkylen mit 1-6 C-Atomen,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>       jeweils unabhängig voneinander -OH, OR<sup>5</sup>, -S-R<sup>5</sup>, -SO-R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, Hal, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>5</sup> oder -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>    zusammen auch -O-CH<sub>2</sub>-O-,

25

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>    jeweils unabhängig voneinander A, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Methylencycloalkyl mit 4-8 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,

30

A, A'           jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, das durch 1 bis 5 F- und/oder Cl-Atome substituiert sein kann und

Hal            F, Cl, Br oder I

35

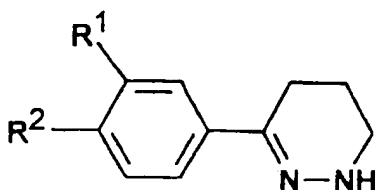
bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

- 5 (a) 1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin;
- (b) 1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-  
phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin;
- 10 (c) 1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxy-  
phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin;
- (d) 1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-  
15 methoxy-phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin;
- (e) 1-(4-Isonicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy-  
phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin;
- 20 (f) 1-(4-Isonicotinoylamino-benzoyl)-3-(3-cyclopentyloxy-4-  
methoxy-phenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin;
- (g) 1-(4-Nicotinoylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,5,6-  
25 tetrahydro-pyridazin;
- (h) 1-(4-Ethoxycarbonylamino-benzoyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-  
1,4,5,6-tetrahydro-pyridazin.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach An-  
30 spruch 1 sowie deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man ei-  
ne Verbindung der Formel II



II

- 34 -

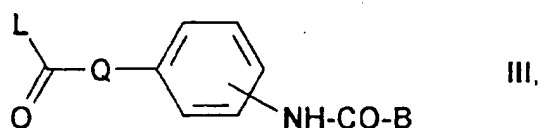
worin

$R^1$  und  $R^2$  die angegebenen Bedeutungen haben,

5

mit einer Verbindung der Formel III

10



worin

15

B und Q die angegebenen Bedeutungen haben, und  
L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

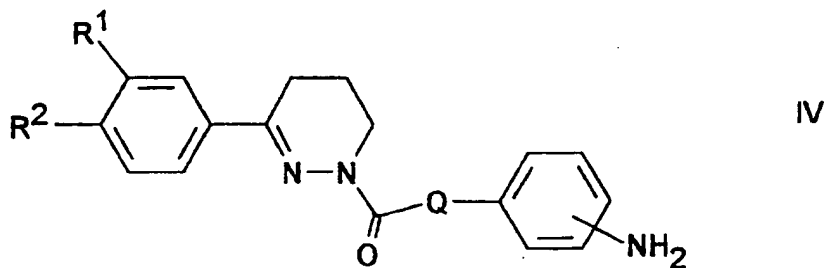
umsetzt,

20

oder

daß man eine Verbindung der Formel IV

25



30

worin

$R^1$ ,  $R^2$  und Q die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V

35

B-CO-L

V

worin

- 5           B    die angegebene Bedeutung hat, und  
          L    Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe  
              bedeutet,

umsetzt,

10

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch Be-  
handeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

15

4.   Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch  
gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach An-  
spruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze  
zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen  
Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

20

5.   Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt  
an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1  
und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

25

6.   Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch  
unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Asthma, Allergien und  
entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen und Transplan-  
tatabstoßungsreaktionen.

30

7.   Arzneimittel der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch  
unbedenklichen Salze als Phosphodiesterase IV-Hemmer.

35

8.   Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/  
oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines  
Arzneimittels.

9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

5

10

15

20

25

30

35



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 97/04191

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D237/04 C07D401/12 C07D403/12 C07D417/12 C07D413/12  
C07D405/12 A61K31/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 01412 A (ORTHO PHARMA.) 20 January 1994 see page 35 - page 40; claims 9-12; tables 6-8	1,3-9
A	--- D. COMBS: "NONSTEROIDAL PROGESTERONE RECEPTOR LIGANDS. 1.3-ARYL-1-BENZOYL-TETRAHYDROPYRID AZINES." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.. vol. 38, no. 25, 1995, WASHINGTON US, pages 4878-4879, XP002047380 see page 4878 - page 4879 -----	1,3-9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 November 1997

Date of mailing of the international search report

27. 11. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. .onal Application No

PCT/EP 97/04191

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 9401412 A	20-01-94	AU 668206 B	26-04-96
		AU 4667093 A	31-01-94
		CA 2139307 A	20-01-94
		EP 0650480 A	03-05-95
		HU 68424 A	28-06-95
		JP 7508987 T	05-10-95
		US 5684151 A	04-11-97
-----			

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04191

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D237/04 C07D401/12 C07D403/12 C07D417/12 C07D413/12  
C07D405/12 A61K31/50

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 01412 A (ORTHO PHARMA.) 20. Januar 1994 siehe Seite 35 - Seite 40; Ansprüche 9-12; Tabellen 6-8	1,3-9
A	--- D. COMBS: "NONSTEROIDAL PROGESTERONE RECEPTOR LIGANDS. 1.3-ARYL-1-BENZOYL-TETRAHYDROPYRIDAZINES." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., Bd. 38, Nr. 25, 1995, WASHINGTON US, Seiten 4878-4879, XP002047380 siehe Seite 4878 - Seite 4879 -----	1,3-9

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. November 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27. 11. 97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

